

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002年4月18日 (18.04.2002)

PCT

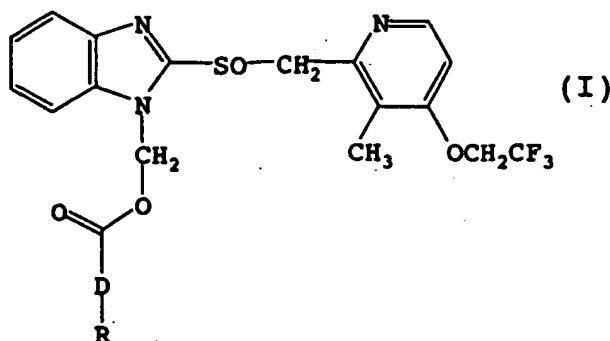
(10) 国際公開番号  
WO 02/30920 A1

BEST AVAILABLE COPY

- (51) 国際特許分類: C07D 401/12, A61K 31/4439, A61P 1/04, 31/04, 35/00 (74) 代理人: 高島 一(TAKASHIMA, Hajime); 〒541-0044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目2番14号 藤村大和生命ビル Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/08943 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001年10月11日 (11.10.2001) (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願 2000-316864 2000年10月12日 (12.10.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒540-8645 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 神山圭司 (KAMIYAMA, Keiji) [JP/JP]; 〒567-0033 大阪府茨木市松ヶ本町5番41号 Osaka (JP). 佐藤文彦 (SATO, Fumihiko) [JP/JP]; 〒565-0872 大阪府吹田市上山田8番13-113号 Osaka (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZIMIDAZOLE COMPOUNDS, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND USE THEREOF

(54) 発明の名称: ベンズイミダゾール化合物、その製造法およびその用途



(57) Abstract: Compounds represented by the following general formula (I) or salts thereof, which show: (1) excellent antiulcer, gastric acid secretion inhibitory, mucosa-protecting and anti-*Helicobacter pylori* effects *in vivo*; (2) a low toxicity; (3) a high stability to acid (i.e., making it unnecessary to process into enteric preparations, thereby saving the cost and facilitating the intake by patients with dysplasia because of the small size); (4) a higher absorption speed than enteric preparations (i.e., achieving higher expression of the gastric acid secretion inhibitory effect); and (5) a long-lasting effect. In said formula, each symbol is as defined in the description. Thus benzimidazole compounds,

which are highly stable to acid and can be converted into proton pump inhibitors *in vivo* to thereby exert an antiulcer effect, etc., can be provided.

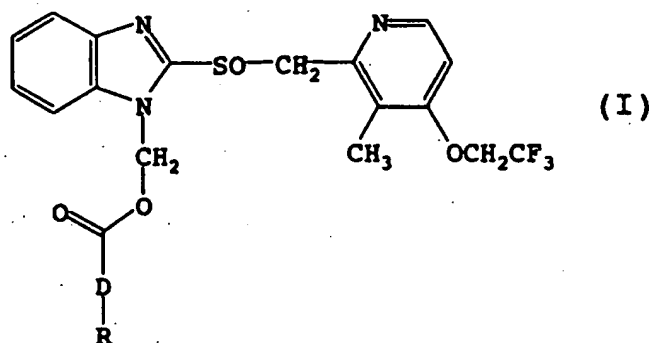
[続葉有]

WO 02/30920 A1



(57) 要約:

式 (I)



〔式中、各記号は明細書と同義〕で表わされる化合物またはその塩は、(1)生体内での優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等、(2)毒性が低い、(3)酸に安定（腸溶製剤化が不要となり費用が削減でき、製剤の寸法の減少で嚥下力の弱い病人が服用し易い）、(4)腸溶製剤より吸収が速い（胃酸分泌抑制作用の発現が速い）、(5)持続性がある。本発明により、優れた酸安定性を有し、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて抗潰瘍作用等を示すベンズイミダゾール化合物が提供できる。

## 明細書

## ベンズイミダゾール化合物、その製造法およびその用途

## 技術分野

- 本発明は、生体内でプロトンポンプ阻害薬に変換されて抗潰瘍作用等を示す
- 5 ベンズイミダゾール化合物、その製造方法およびその用途に関する。

## 背景技術

- 抗潰瘍作用を有するプロトンポンプ阻害薬 2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩は、特開昭61-50978号等に報告されている。
- 10

しかしながら、上記化合物は酸に不安定なため、経口投与する場合には胃酸による分解を防ぐために腸溶製剤にしてカプセルに充填して投与されている。

- このため酸に安定で胃酸により分解し難い上記化合物のプロドラッグの開発が望まれており、米国特許第6093734号で当該プロドラッグが報告されている。また、上記以外のプロトンポンプ阻害薬のプロドラッグについて、米国特許第4045563号、第4686230号、第4873337号、第4965269号、第5021433号等が開示されている。
- 15

以上のことから、優れた酸安定性を有するプロトンポンプ阻害薬のプロドラッグの開発が望まれている。

- 20 本発明の目的は、優れた酸安定性を有し、生体内で2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールに変換されて抗潰瘍作用等を示すベンズイミダゾール化合物、その製造方法およびその用途を提供することである。

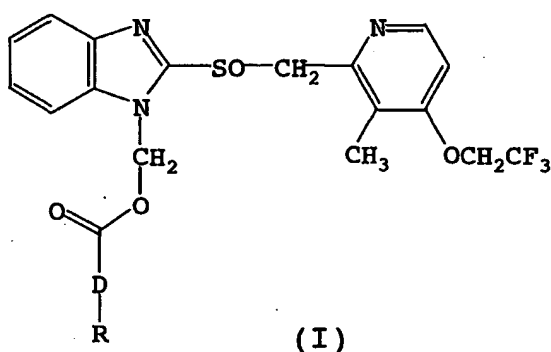
## 発明の開示

- 25 本発明者らは、下記一般式(I)で表わされる化合物を初めて合成し、該化合物が、予想外に優れた酸安定性を有し、かつ徐々にベンズイミダゾール環の窒素原子上の置換基を脱離し、持続した酸分泌抑制作用を奏することを初めて見出し、これらの知見に基づいてさらに研究し、本発明を完成した。

本発明により、2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールを修飾して酸に安定なプロドラッグ(一般式(I)の化合物)にすることができ、これにより、腸溶製剤にすることなく通常の錠剤等として経口投与することができる。このため、腸溶製剤にする費用を削減でき、その上、錠剤等の製剤を小さくすることができる。製剤が小さくなると嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなるという利点を有する。しかも、腸溶製剤のような徐放効果はないので吸収が速く、胃酸分泌抑制作用の発現が速く、痛み等の症状の改善が速い。また生体内で徐々にプロトンポンプ阻害薬に変換されるので持続性のある抗潰瘍剤等を提供することができる。

即ち、本発明は、

1) 一般式(I)



〔式中、Dは酸素原子又は結合手を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕

で表わされるベンズイミダゾール化合物(以下、化合物(I)と略することもある)またはその塩。

2) Rが、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基又は  $C_{2-6}$ アルキニル基であるか、あるいは

(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換され

ていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{6-14}$ アリール基である、上記1)の化合物またはその塩。

- 5 3) Rが、(i) $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか、あるいは

- 10 (i) $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{6-14}$ アリール基である、上記1)の化合物またはその塩。

- 15 4) Dが結合手であり、かつRが置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基である、上記1)の化合物またはその塩。

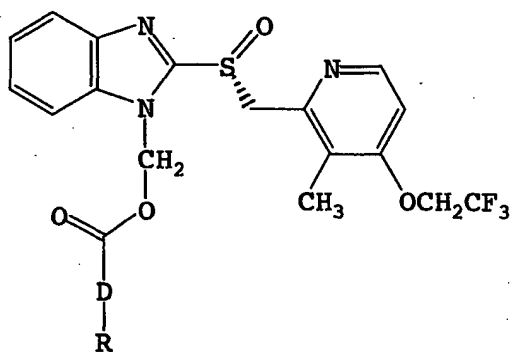
- 5) Rが(1)(i) $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基および(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基からなる群より  
20 選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、または(2)(i)ハロゲン、(ii)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(iii) $C_{6-14}$ アリール基、(iv)水酸基、(v)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基および  
25 (vii) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である上記4)の化合物またはその塩。

- 6) Rが(1) $C_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(2) $C_{6-14}$ アリール基である上記4)の化合物またはその塩。

7) Rがフェニル基である上記4)の化合物またはその塩。

8) Rがメチル基またはtert-ブチル基である上記4)の化合物またはその塩。

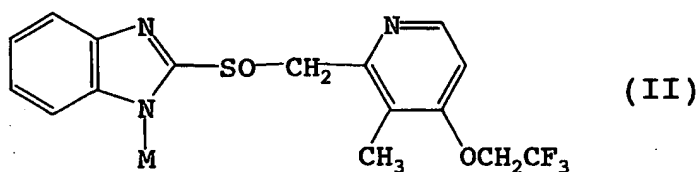
9) 一般式



5

〔式中、各記号は上記1と同意義を示す。〕で表わされる(R)体である上記1)の化合物またはその塩。

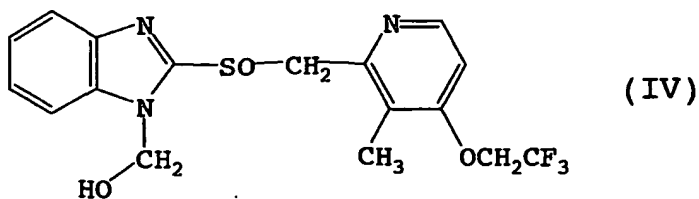
10) (1) 式(II)



(II)

- 10 〔式中、Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す〕  
 で表わされる化合物(以下、化合物(II)と略することもある)またはその塩と  
 式(III):  $R-D-C(=O)-O-CH_2-X$ 〔式中、Xはハロゲンを、Dは  
 酸素原子又は結合手を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕  
 で表わされる化合物(以下、化合物(III)と略することもある)とを縮合させる  
 15 か、

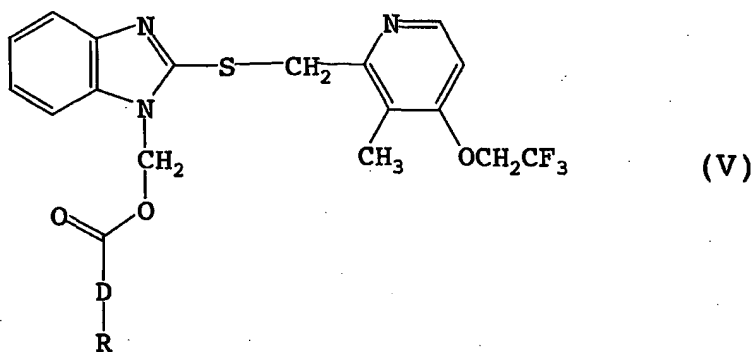
(2) 式(IV)



(IV)

で表わされる化合物（以下、化合物(IV)と略することもある）と式R-D-COOH〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを縮合させるか、あるいは

(3) 式(V)



5

〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物（以下、化合物(V)と略することもある）またはその塩を酸化反応に付すことを特徴とする上記1)の化合物またはその塩の製造方法。

1 1) 上記1)または4)の化合物を含有してなる医薬組成物。

10 1 2) 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防・治療剤である上記1 1)の医薬組成物。

1 3) 上記1 2)の医薬組成物、及び該医薬組成物を消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

1 4) ヘリコバクター・ピロリ除菌剤である上記1 1)の医薬組成物。

1 5) 上記1 4)の医薬組成物、及び該医薬組成物をヘリコバクター・ピロリの除菌用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。

1 6) 上記1)の化合物を有効成分として含有してなる、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療剤。

17) 上記1)の化合物を有効成分として含有してなるヘリコバクター・ピロリ除菌剤。

18) 上記1)の化合物を投与することからなる、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療方法。

19) 上記1)の化合物を投与することからなるヘリコバクター・ピロリ除菌方法。

20) 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防・治療剤を製造するための上記1)の化合物の使用。

21) ヘリコバクター・ピロリ除菌剤を製造するための上記1)の化合物の使用。

#### 発明の実施の形態

本発明における「アリール基」とは、単環式または縮合多環式の芳香族炭化水素基であり、好ましくは炭素数6～14の芳香族炭化水素基（「C<sub>6-14</sub>アリール基」）であり、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルが挙げられ、炭素数6～10の芳香族炭化水素基が好ましく、Rにおいては、中でもフェニルが特に好ましい。

本発明における「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。式(I)中のRで表される炭化水素基の置換基としてのハロゲンにおいては、好ましくはフッ素、塩素である。

本発明における「ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基」とは、ハロゲン（上記と同義；好ましくは1～5個、より好ましくは1～3個）で置換されていてもよい、直鎖状または分岐鎖状の、炭素数1～6のアルコキシ基であり、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等が挙げられ、炭素数1～4のアルコキシ基が好ましい。ハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基としては、メトキシ、エトキ



シ、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、トリフルオロメ  
トキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシが好ましい。

本発明における「アルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状のアルキル基で  
あり、好ましくは炭素数1~6のアルキル基（「 $C_{1-6}$ アルキル基」）であり、  
5 例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブ  
チル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチ  
ル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチ  
ル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルプロピ  
ル、2-エチルブチル等が挙げられ、炭素数1~4のアルキル基がより好まし  
10 い。Rにおいては、中でもメチル、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチルが好  
ましく、特に*tert*-ブチルが好ましい。

本発明における「 $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基」とは、アリール基が上記した  
ようなアリール基（好ましくはフェニル基）であり、アルキル部が上記「 $C_{1-6}$   
アルキル基」と同義である、炭素数7~12のアラルキルオキシ基であり、例え  
15 ば、ベンジルオキシ、1-ナフチルメチルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ  
等が挙げられ、炭素数7~11のアラルキルオキシ基が好ましく、フェニル- $C_{1-4}$   
アルキルオキシ基がより好ましく、中でもベンジルオキシが好ましい。

本発明における「 $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部が  
直鎖状または分岐鎖状の、炭素数1~5のアルコキシ基であるアルコキシカル  
20 ボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ  
キシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなどが挙げられ、アルコキシ部の  
炭素数が1~4であるアルコキシカルボニル基が好ましく、中でもメトキシカ  
ルボニル、エトキシカルボニルが好ましい。

本発明における「ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基」とは、  
25 ハロゲン（好ましくは1~5個、より好ましくは1~3個）で置換されてい  
てもよい $C_{1-6}$ アルキル基（上記と同義）であり、メチル、エチル、プロピル、  
イソプロピル、トリフルオロメチルが好ましい。

本発明における「 $C_{2-6}$ アルケニル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の炭素  
数2~6のアルケニル基であり、例えば、ビニル、*n*-プロベニル、イソプロ

ペニル、*n*-ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニル、*tert*-ブテニル、*n*-ペンテニル、イソペンテニル、ネオペンテニル、1-メチルプロベニル、*n*-ヘキセニル、イソヘキセニル、1,1-ジメチルブテニル、2,2-ジメチルブテニル、3,3-ジメチルブテニル、3,3-ジメチルプロベニル、2-エチル  
5 ブテニル等が挙げられ、炭素数2~4のアルケニル基が好ましく、中でもビニル、*n*-プロベニル、イソプロベニルが好ましい。

本発明における「 $C_{2-6}$ アルキニル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の炭素数2~6のアルキニル基であり、例えば、エチニル、*n*-プロピニル（1-プロピニル）、イソプロピニル（2-プロピニル）、*n*-ブチニル、イソブチニル、*sec*-ブチニル、*tert*-ブチニル、*n*-ペンチニル、イソペンチニル、ネオペンチニル、1-メチルプロピニル、*n*-ヘキシニル、イソヘキシニル、1,1-ジメチルブチニル、2,2-ジメチルブチニル、3,3-ジメチルブチニル、3,3-ジメチルプロピニル、2-エチルブチニル等が挙げられ、炭素数2~3  
10 のアルキニル基が好ましく、中でもエチニル、1-プロピニル、2-プロピニルが好ましい。

本発明における「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、直鎖状または分岐鎖状の、炭素数3~8のシクロアルキル基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられ、炭素数5~7のシクロアルキル基が好ましく、中でもシクロペン  
20 チル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが好ましく、特にシクロヘキシルが好ましい。

本発明における「炭化水素基」とは、脂肪族または芳香族の炭化水素基を包含し、ここでいう脂肪族炭化水素基とは、飽和または不飽和の、直鎖状、分岐鎖状または環状の炭化水素基を意味する。炭化水素基としては、炭素数が1~  
25 14である炭化水素基が好ましく、例えば、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基が挙げられ、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{6-14}$ アリール基が好ましく、中でも $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基がより好ましい。

本発明における「アシルアミノ基」としては、例えば、アルカノイルアミノ

(アルカノイル部分の炭素数が1~6のものが好ましい。例.アセチルアミノ、ホルミルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、ペンタノイルアミノ、ヘキサノイルアミノなど)、アルケノイルアミノ(アルケノイル部分の炭素数が3~6のものが好ましい。例.プロベノイルアミノ、1-ブテノイルアミノ、2-ブテノイルアミノ、1-ペンテノイルアミノ、1-ヘキセノイルアミノなどが挙げられる)、シクロアルカノイルアミノ(炭素数4~8のものが好ましい。例.シクロプロパノイルアミノ、シクロブタノイルアミノ、シクロペンタノイルアミノ、シクロヘキサノイルアミノ、シクロヘプタノイルアミノなど)などが挙げられる。特に、アシルアミノ基としてはアルカノイルアミノが好ましく、中でもアセチルアミノが好ましい。

本発明における「金属陽イオン」としては、アルカリ金属イオン(例えば、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Cs}^+$ など)が挙げられ、中でも $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cs}^+$ が好ましい。

本発明における「第4級アンモニウムイオン」としては、例えば、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラプロピルアンモニウム、テトラブチルアンモニウムなどが挙げられ、中でもテトラブチルアンモニウムが好ましい。

上記「炭化水素基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、例えば、 $\text{C}_{6-14}$ アリール基、水酸基、ハロゲン、ハロゲンで置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、 $\text{C}_{7-12}$ アラルキルオキシ基、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシカルボニル基、ハロゲンで置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。

「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基としては、例えば、アリール基、水酸基、ハロゲン、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、 $\text{C}_{7-12}$ アラルキルオキシ基、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該置換基の数は1~5個、好ましくは1~3個である。

「置換基を有していてもよいアリール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいアルキル基、アリール基、水酸基、1~5個のハロゲンで置換されていてもよいアルコキシ基、 $\text{C}_{7-12}$ アラルキルオキシ基、 $\text{C}_{1-5}$ アルコキシカルボニル基等が挙げられる。該

置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

上記「 $C_{1-6}$ アルキル基」、「 $C_{2-6}$ アルケニル基」および「 $C_{2-6}$ アルキニル基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基、(vii)アシルアミノ基、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、中でも(i)～(vii)が好ましい。該置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

上記「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」および「 $C_{6-14}$ アリール基」は、置換されていてもよく、置換基の例としては、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基、(vii)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、(viii)  $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基などが挙げられ、中でも(i)～(vii)が好ましい。該置換基の数は1～5個、好ましくは1～3個である。

本発明におけるRは、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基又は  $C_{2-6}$ アルキニル基であるか、あるいは

(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は  $C_{6-14}$ アリール基であるのが好ましく、

(1) (i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)1～5個のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基および(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、または(2) (i)ハロゲ

- ン、(ii) 1～5 個のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、(iii)  $C_{6-14}$  アリール基、(iv) 水酸基、(v) 1～5 個のハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(vi)  $C_{7-12}$  アラルキルオキシ基および(vii)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる 1～5 個の置換基を有しているもよい  $C_{6-14}$  アリール基であるのがより好ましく、
- (i)  $C_{6-14}$  アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$  アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル基および (vii) アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有しているもよい  $C_{1-6}$  アルキル基であるか、あるいは
- (i)  $C_{6-14}$  アリール基、(ii) 水酸基、(iii) ハロゲン、(iv) ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$  アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$  アルコキシカルボニル基および(vii) ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有しているもよい、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基又は  $C_{6-14}$  アリール基であるのが更に好ましく、
- 中でも、R が  $C_{6-14}$  アリール基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または  $C_{6-14}$  アリール基であるのが好ましく、R がフェニル基であるか、またはメチルもしくはtert-ブチル基であるのが特に好ましい。

- 化合物(I)は分子中の酸性基と無機塩基または有機塩基等とが薬理的に許容され得る塩基塩を形成することができ、また分子中の塩基性基と無機酸または有機酸等とが薬理的に許容され得る酸付加塩を形成することができる。

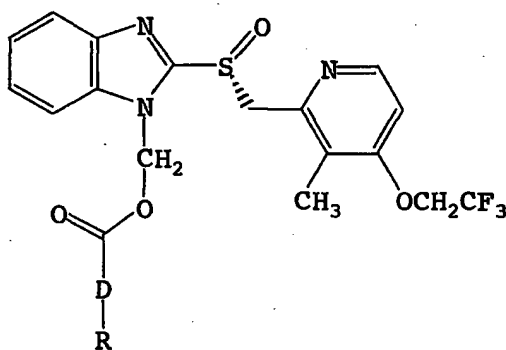
本発明の化合物(I)の好適な態様の 1 つとして、D が結合手であり、かつ R が置換基を有しているもよいアルキル基または置換基を有しているもよいアリール基である化合物が挙げられる。

- 化合物(I)の無機塩基塩としては、例えば、アルカリ金属 (例えば、ナトリウム、カリウム等)、アルカリ土類金属 (例えば、カルシウム等)、アンモニア等との塩等が、また化合物(I)の有機塩基塩としては、例えば、ジメチルアミン、トリエチルアミン、ピペラジン、ピロリジン、ピペリジン、2-フェニルエチルアミン、ベンジルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピリジン、コリジン等との塩等が挙げられる。

化合物(I)の酸付加塩としては、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等を挙げられる。

本発明の化合物(I)としては、水和物を包含している。該「水和物」としては、0.5水和物～5.0水和物が挙げられる。このうち、0.5水和物、1.0水和物、1.5水和物、2.0水和物が好ましい。

本発明の化合物(I)としては、ラセミ体および光学的に活性な化合物を包含している。光学的に活性な化合物としては、一方のエナンチオマーが90%以上のエナンチオマー過剰（e. e.）のものが好ましく、より好ましくは99%以上エナンチオマー過剰のものが挙げられる。光学活性体としては、一般式

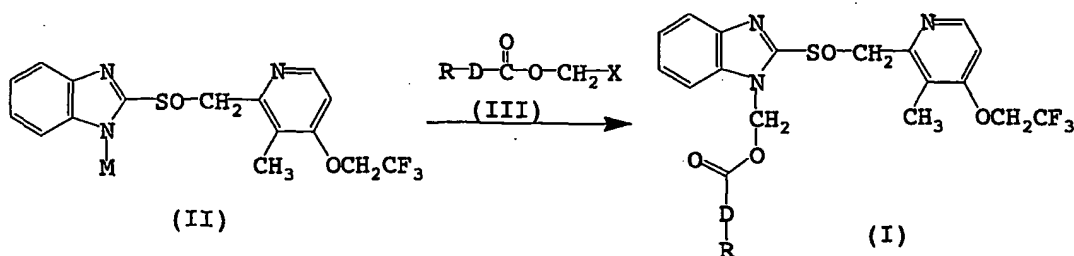


〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で表わされる（R）体が好ましい。

化合物(I)は、自体公知の方法、例えば、米国特許第4873337号、同第5021433号に記載の方法またはこれに準じる方法により製造することができ、例えば、以下の方法A～Cにより製造できる。

（方法A）

化合物(II)またはその塩と化合物(III)とを縮合させることによって化合物(I)またはその塩を得ることができる。



(式中、Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを、Xはハロゲンを、他の記号は前記と同意義を示す。)

- 方法Aは、例えば、塩基の存在下、化合物 (II) またはその塩と化合物 (III) とを反応させることにより行われる。具体的には、例えば、化合物 (II) またはその塩と化合物 (III) との混合溶液に塩基を加え攪拌する。

- ここでいう化合物(II)の塩としては、上記化合物(I)の塩と同様の塩が挙げられ、例えば、無機酸塩 (例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等)、有機酸塩 (例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタン
- 10 スルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等) 等の酸付加塩を挙げることができる。

- 方法Aの反応は一般に溶媒中で行われ、上記反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等)、エーテル類 (例えば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール ジメチルエーテル等)、エステル類 (例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等)、炭化水素類 (例えば、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類 (例えば、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類 (例えば、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類 (例えば、アセトニトリル、プロピオニトリル
- 20 等) 等の他、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミ
- 25

ド、水等が挙げられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。これらの溶媒の使用量は、反応混合物を攪拌できる量であれば特に限定はなく、通常、化合物 (II) に対して、通常 2 ~ 100 倍重量である。

- 方法 A の塩基としては、例えば、 $C_{1-6}$  アルキルリチウム類または  $C_{6-10}$  ア  
5 リールリチウム類（例えば、メチルリチウム、エチルリチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等）、 $C_{2-6}$  リチウムアルキルアミド類（例えば、リチウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド等）、金属水素化物（例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム等）、 $C_{1-6}$  アルカリ金属アルコキシ  
10 ド類（例えば、リチウムエトキシド、リチウム-*tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*tert*-ブトキシド等）、アルカリ金属アミド類（例えば、リチウムアミド、カリウムアミド、ナトリウムアミド等）、アルカリ金属水酸化物（例えば、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等）、アルカリ金属の炭酸塩または重炭酸塩（例えば、  
15 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等）等の無機塩基；トリエチルアミン、トリ（*n*-プロピル）アミン、トリ（*n*-ブチル）アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-メチルモルホリン等の 3 級アミン類等の有機塩基が挙  
20 げられる。当該塩基の使用量としては、化合物 (II) またはその塩 1 モルに対して、通常 1 モル ~ 10 モル、好ましくは 1 モル ~ 3 モルである。

本反応においては、化合物 (II) 1 モルに対して、化合物 (III) を通常 1 ~ 5 モル、好ましくは 1 ~ 3 モルを用いることができる。

反応温度は、通常約 -80 °C ~ 100 °C、好ましくは 0 °C ~ 60 °C である。

- 25 反応時間は化合物 (II)、(III) および溶媒の種類や反応温度等により異なるが、通常 1 分 ~ 72 時間、好ましくは 15 分 ~ 24 時間である。

式 (III) で表わされる  $\alpha$ -ハロメチルエステル試薬は、対応するアシルハライド類とホルムアルデヒドとを反応させることにより得られる（エル・エッチ・ユーリック (L. H. Ulich) およびアール・アダムス (R. Adams)、

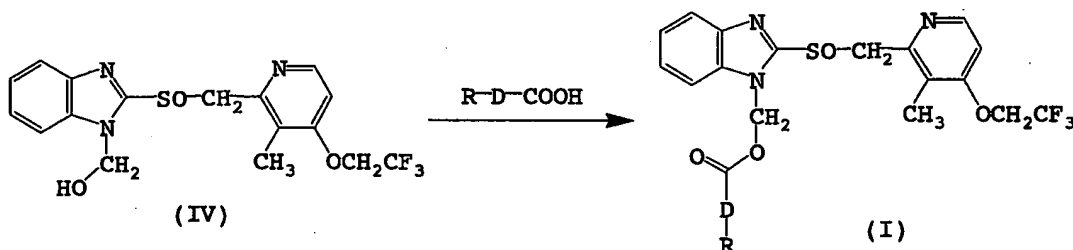


J. Am. Chem. Soc.、43巻、660頁(1921))。反応の収率をよくするには、プロモメチルエステル類がより好ましい。

化合物(II)は、特開昭61-50978号公報、USP4,628,098等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。

# 5 (方法B)

式(IV)で表わされる[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]メタノールと式 $R-D-COOH$ [式中の記号は前記と同意義を示す。]で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを縮合することによって化合物(I)またはその塩を得ることができる。



(式中、各記号は前記と同義である)

フリーのカルボン酸を反応させる場合は縮合剤を用いて縮合することができ、そのような縮合剤としては、N, N'-カルボジイミダゾール、N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1,2-ジヒドロキノリン、ジエチルホスホシアニダート、ジフェニルホスホリルアジド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス-ピロリジノーホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、プロモートリス-ピロリジノーホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェート、2-(5-ノルボルネン

ー2, 3-ジカルボキシイミド) -テトラメチルウロニウム・テトラフルオロボレート等が挙げられる。当該縮合剤の使用量は、化合物(IV)またはその塩1モルに対して、通常1モル~10モル、好ましくは1モル~2モルである。

該カルボン酸の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等が挙げられる。

上記酸ハライドとしては、例えば、酸クロライド、酸ブロマイド等が挙げられる。

混合酸無水物としては、例えば、モノ $C_{1-4}$ アルキル炭酸混合酸無水物（例えば、該カルボン酸と、モノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ(p-ニトロベンジル)炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、 $C_{1-6}$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば、該カルボン酸と、酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、 $C_{7-11}$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば、該カルボン酸と、安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えば、該カルボン酸と、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が挙げられる。

20 活性アミドとしては、例えば、含窒素複素環化合物とのアミド〔例えば、該カルボン酸と、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は、 $C_{1-4}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロボキシ、イソプロボキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素等）、オキソ基、チオキソ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい〕等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば、有機リン酸エステル（例えば、ジエトキシ

リン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等) の他、*p*-ニトロフェニル  
エステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタ  
クロロフェニルエステル、*N*-ヒドロキシサクシニミドエステル、*N*-ヒド  
ロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、  
5 6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-  
1*H*-2-ピリドンエステル等が挙げられる。

活性チオエステルとしては、例えば、芳香族複素環チオール化合物〔これら  
の複素環は、 $C_{1-4}$ アルキル基 (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプ  
ロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等)、 $C_{1-6}$ アルコ  
10 キシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキ  
シ、*tert*-ブトキシ等)、ハロゲン (例えば、フッ素、塩素、臭素等)、 $C_{1-6}$   
 $C_{1-6}$ アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチ  
オ等) 等で置換されていてもよい〕とのエステル〔例えば、2-ピリジルチオ  
ールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル〕等が挙げられる。

15 方法Bにおける反応は一般に溶媒中で行われ、方法Bの反応を阻害しない溶  
媒が適宜に選択される。このような溶媒としては、例えば、エーテル類 (例え  
ば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*tert*-ブチルメチ  
ルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル  
等)、エステル類 (例えば、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、ハロ  
20 ゲン化炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、ト  
リクレン、1,2-ジクロロエタン等)、炭化水素類 (例えば、*n*-ヘキサン、  
ベンゼン、トルエン等)、アミド類 (例えば、ホルムアミド、*N,N*-ジメチル  
ホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類 (例えば、アセト  
ン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類 (例えば、  
25 アセトニトリル、プロピオニトリル等) 等の他、ジメチルスルホキシド、スル  
ホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が挙げられ、これらは単独または  
混合溶媒として用いられる。これらの溶媒の使用量は、反応混合物を攪拌でき  
る量であれば特に限定はなく、化合物(IV)またはその塩1モルに対して、通常  
2~100倍重量、好ましくは5~50倍重量である。

カルボン酸またはその反応性誘導体の使用量は、化合物(IV) 1モルに対して、通常1モル～10モル、好ましくは1モル～5モルである。

方法Bの反応は、通常 $-80^{\circ}\text{C}$ ～ $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-40^{\circ}\text{C}$ ～ $150^{\circ}\text{C}$ 、最も好ましくは $-30^{\circ}\text{C}$ ～ $100^{\circ}\text{C}$ の温度範囲で行われる。

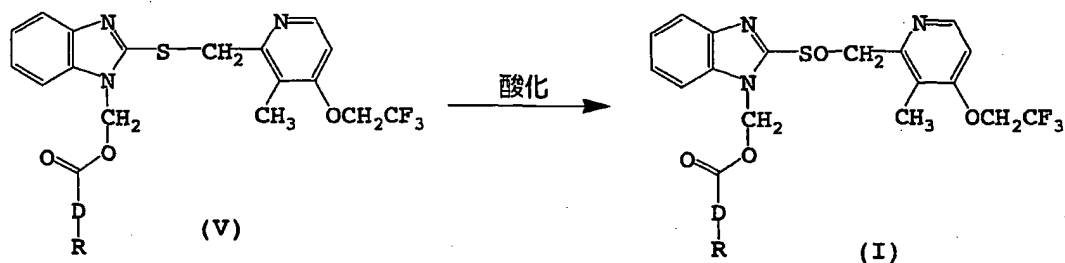
- 5 方法Bの反応時間はカルボン酸またはその反応性誘導体、溶媒の種類（混合溶媒の場合はその混合比も）、反応温度等に依存し、通常1分～72時間、好ましくは15分～24時間である。

- カルボン酸の反応性誘導体として酸ハライドを用いた場合、放出されるハロゲン化水素を反応系から除去する目的で脱酸剤の存在下に反応を行うことができる。このような脱酸剤としては、例えば、無機塩基（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等）、3級アミン（例えば、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、4-ジメチルアミノピリジン等）、アルキレンオキシド類（例えば、プロピレンオキシド、エピクロロヒドリン等）等が挙げられる。該「脱酸剤」の使用量は、化合物(IV) 1モルに対して、通常1モル～10モル、好ましくは1モル～3モルである。
- 10
- 15

- 原料である式(IV)の化合物、[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノールは、2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールをこの分野で公知の手段〔ヴァーマ (Varma) ら、Eur. J. Med. Chem. 15巻、536頁 (1980年) およびホーグヴィッツ (Haugwitz) ら、J. Med. Chem. 22巻、1113頁 (1979)〕によって、例えば、溶媒中（例えば、アセトニトリル、酢酸エチル等）でホルムアルデヒドによる処理によってヒドロキシメチル化することにより得ることができる。
- 20
- 25

(方法C)

化合物(V)またはその塩を酸化反応に付すことによって、化合物(I)またはその塩を得ることができる。



(式中、各記号は前記と同義である)

- 5 方法Cにおける反応は、例えば、硝酸、過酸化水素、過酸類、過エステル、オゾン、四酸化二窒素、ヨード素ベンゼン、N-ハロスクシンイミド、1-クロロベンゾトリアゾール、次亜塩素酸tert-ブチル、ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン臭素錯体、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、二酸化セレン、二酸化マンガ
- 10 イド等の酸化剤を用いて行うことができる。酸化剤の使用量は、化合物(I) 1モルに対して、通常0.5モル~2モル、好ましくは0.8モル~1.2モルである。

- 方法Cの反応は、通常、上記酸化反応に不活性な溶媒中で行う。該「不活性な溶媒」としては、例えば、水、アルコール類(例、メタノール、エタノール、
- 15 1-プロパノール、2-プロパノール等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)、アミド類(例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド等)、エーテル類(例、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、スルホキシド類(例、ジメチ
- 20 ルスルホキシド等)、極性溶媒(例、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等)が挙げられ、これらは単独または二種以上の混合溶媒として用いる。該「不活性な溶媒」は、化合物(V)またはその塩に対して、通常1倍重量~100倍重量用いられる。

反応温度は、通常-80℃~80℃、好ましくは15℃~30℃である。

- 25 反応時間は、通常1分~6時間、好ましくは15分~1時間である。

方法Cの原料である化合物(V)は、例えば、2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾールを、方法Aまたは方法Bと同様の反応に付すことにより得ることができる。

- 5 化合物(V)の塩としては、上記化合物(I)の塩と同様の塩が挙げられ、例えば、無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩等）、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等）等の酸付加塩を挙げることができる。

- 10 上記方法A～Cで得られた化合物(I)またはその塩は、自体公知の分離手段（例、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等）により、反応混合物から単離、精製することができる。

- (R)-2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールは、例えば、  
15 2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールまたはその塩を光学分割に付すか、あるいは2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾールを不斉酸化することにより製造することができる。

- 20 光学分割の方法としては、自体公知の方法が挙げられ、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。不斉酸化は、自体公知の方法、例えばWO 96/02535に記載の方法等を用いてもよい。

- 「分別再結晶法」としては、ラセミ体と光学活性な化合物〔例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシン等〕とで塩を形成させ、これを分別再結晶法等によって分離し、所望により中和工程に付し、フリーの光学異性体を得る方法が挙げられる。

「キラルカラム法」としては、ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カ

- ラム（キラルカラム）に付す方法が挙げられる。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）またはダイセル社製CHIRALシリーズ等のキラルカラムにラセミ体を添加し、水、緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、ヘキサン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミン、トリエチルアミン等）、またはこれらの混合溶媒で展開して光学異性体を分離する方法が挙げられる。例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイセンス社製）等のキラルカラムを使用して分離する方法が挙げられる。
- 5 「ジアステレオマー法」としては、ラセミ体と光学活性な試薬を反応させ（好ましくは、ベンズイミダゾール基の1位に光学活性な試薬を反応させ）てジアステレオマーの混合物を得、次いで通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）により一方のジアステレオマーを得た後、化学反応（例えば、酸加水分解反応、塩基性加水分解反応、加水素分解反応等）に付して光学活性な試薬部位を切り離し、目的とする光学異性体を得る方法が挙げられる。
- 10 該「光学活性な試薬」としては、例えば、MTPA〔 $\alpha$ -メトキシ- $\alpha$ -（トリフルオロメチル）フェニル酢酸〕、（-）-メントキシ酢酸等の光学活性な有機酸；（1R-エンド）-2-（クロロメトキシ）-1, 3, 3-トリメチルビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン等の光学活性なアルコキシメチルハライド
- 15 等が挙げられる。

- 本発明の化合物(I)またはその塩は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また毒性が低いため、医薬として有用である。しかも、酸に安定なので、経口投与する際に腸溶製剤にする必要がなく、腸溶製剤化の費用を削減し、また、錠剤が小さくなること
- 20 により嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなる。しかも、腸溶製剤よりも吸収が速いので胃酸分泌抑制作用が速く発現し、また生体内で徐々に元の化合物に変換されるので持続性があり、抗潰瘍剤等として有用である。

本発明の化合物(I)またはその塩は、哺乳動物（例、ヒト、サル、ヒツジ、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス等）において、消化性潰瘍（例、

胃潰瘍、手術後ストレスによる胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、ゾリンジャー・エリソン (Zollinger-Ellison) 症候群、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍等) ; 胃炎 ; 逆流性食道炎 ; NUD (Non Ulcer Dyspepsia) ; 胃癌 (インターロイキン-1 の遺伝子多形によるインターロイキン-1 $\beta$  の産生促進に伴う胃癌を含む) ; 胃MALTリンパ腫 ; 胃酸過多 (例、手術後ストレスによる胃酸過多) ; 急性ストレス潰瘍、出血性胃炎または侵襲ストレス (手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス) 等による上部消化管出血等の治療および予防、麻酔前投与、ヘリコバクター・ピロリ除菌等に有用である。

- 10 本発明の化合物(I)またはその塩は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば、錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む) 、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む) 、口腔内崩壊錠、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤、貼布剤等の製剤として、経口的または非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等)
- 15 に安全に投与することができる。

- 本発明の医薬組成物中の、本発明の化合物(I)またはその塩の含有量は、組成物全体の約0.01重量%~100重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えば、抗潰瘍剤として、成人 (60 kg) に対し経口的に投与する場合、有効成分として約0.5~1500mg/
- 20 日、好ましくは約5~150mg/日である。本発明の化合物(I)またはその塩は、1日1回または2~3回に分けて投与してもよい。

- 本発明の医薬組成物の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、水溶性高分子、塩
- 25 基性無機塩 ; 液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等があげられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、酸味剤、発泡剤、香料等の添加物を用いることもできる。

該「賦形剤」としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、でんぷん、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、酸化チタン等が挙げられ



る。

該「滑沢剤」としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール、タルク、ステアリン酸等が挙げられる。

該「結合剤」としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシ  
5 シプロピルメチルセルロース、結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリ  
ドン、アラビアゴム末、ゼラチン、プルラン、低置換度ヒドロキシプロピルセ  
ルロース等が挙げられる。

該「崩壊剤」としては、(1) クロスボビドン、(2) クロスカルメロース  
ナトリウム (FMC-旭化成)、カルメロースカルシウム (五徳薬品) 等スー  
10 パー崩壊剤と称される崩壊剤、(3) カルボキシメチルスターチナトリウム (例、  
松谷化学 (株) 製)、(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (例、信  
越化学 (株) 製)、(5) コーンスターチ等が挙げられる。該「クロスボビド  
ン」としては、ポリビニルポリピロリドン (PVPP)、1-ビニル-2-ピ  
ロリジノンホモポリマーと称されているものも含め、1-エテニル-2-ピロ  
15 リジノンホモポリマーという化学名を有し架橋されている重合物のいずれであ  
ってもよく、具体例としては、コリドンCL (BASF社製)、ポリプラスド  
ンXL (ISP社製)、ポリプラスドンXL-10 (ISP社製)、ポリプラ  
スドンINF-10 (ISP社製) 等である。

該「水溶性高分子」としては、例えば、エタノール可溶性水溶性高分子〔例  
20 えば、ヒドロキシプロピルセルロース (以下、HPCと記載することがある)  
等のセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン等〕、エタノール不溶性水溶性  
高分子〔例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (以下、HPMCと記  
載することがある)、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリ  
ウム等のセルロース誘導体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコー  
25 ル、アルギン酸ナトリウム、グアーガム等〕等が挙げられる。

該「塩基性無機塩」としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム  
および/またはカルシウムの塩基性無機塩が挙げられる。好ましくはマグネ  
シウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩である。さらに好ましくはマ  
グネシウムの塩基性無機塩である。該ナトリウムの塩基性無機塩としては、例

- 例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム等が挙げられる。該カリウムの塩基性無機塩としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム等が挙げられる。該マグネシウムの塩基性無機塩としては、例えば、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウム、珪酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト  $[Mg_6Al_2(OH)_{16} \cdot CO_3 \cdot 4H_2O]$  および水酸化アルミナ・マグネシウム、好ましくは、重質炭酸マグネシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム等が挙げられる。該カルシウムの塩基性無機塩としては、例えば、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウム等が挙げられる。

該「溶剤」としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

- 該「溶解補助剤」としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

- 該「懸濁化剤」としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

- 該「等張化剤」としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

該「緩衝剤」としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

該「無痛化剤」としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

該「防腐剤」としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブ

タノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

該「抗酸化剤」としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール等が挙げられる。

- 5 該「着色剤」としては、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等の食用色素；食用レーキ色素、ベンガラ等が挙げられる。

該「甘味剤」としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビア、ソーマチン等が挙げられる。

- 10 該「酸味剤」としては、例えば、クエン酸（無水クエン酸）、酒石酸、リンゴ酸等が挙げられる。

該「発泡剤」としては、例えば重曹等が挙げられる。

該「香料」としては、合成物および天然物のいずれでもよく、例えば、レモン、ライム、オレンジ、メントール、ストロベリー等が挙げられる。

- 15 本発明の化合物は、自体公知の方法に従い、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤等の担体を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。腸溶性製剤とする場合、腸溶層と薬剤含有層との間に両層の分離を目的として、自体公知の方法により中間層を設けることもできる。

- 20 本発明の化合物(I)またはその塩を例えば口腔内崩壊錠とする場合、例えば、結晶セルロースおよび乳糖を含有する核を、本発明の化合物(I)またはその塩および必要により塩基性無機塩で被覆し、さらに水溶性高分子含有被覆層で被覆して組成物を得、得られた組成物をポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、次にクエン酸トリエチル含有腸溶性被覆層で被覆し、さらにポリエチレングリコール含有腸溶性被覆層で被覆し、最後にマンニトールで被覆して細粒を得、得られた細粒と添加剤とを混合し、成形する方法によって製造することができる。
- 25

上記「腸溶性被覆層」としては、例えば、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセ

ルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギット(Eudragit) L 30 D-55 (商品名;レーム社製)、コリコートMAE 30 DP (商品名;BASF社製)、ポリキッドPA 30 (商品名;三洋化成社製)等〕、カルボキシメチルエチルセルロース、セラック等の水系腸溶性高分子基剤;メタアクリル酸共重合体〔例えば、オイドラギットNE 30 D (商品名)、オイドラギットRL 30 D (商品名)、オイドラギットRS 30 D (商品名)等〕等の徐放性基剤;水溶性高分子;クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油等の可塑剤等の一種または二種以上混合したもの等からなる層が挙げられる。

- 10 上記「添加剤」としては、例えば、水溶性糖アルコール(例、ソルビトール、マンニトール、マルチトール、還元澱粉糖化物、キシリトール、還元バラチノース、エリスリトール等)、結晶セルロース(例、セオラスKG 801、アビセルPH 101、アビセルPH 102、アビセルPH 301、アビセルPH 302、アビセルRC-591(結晶セルロース・カルメロースナトリウム)
- 15 等)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(例、LH-22、LH-32、LH-23、LH-33(信越化学(株))およびこれらの混合物等)等が挙げられ、さらに結合剤、酸味料、発泡剤、甘味剤、香料、滑沢剤、着色剤、安定化剤、賦形剤、崩壊剤等も用いられる。

本発明の化合物は、さらに他の1~3種の活性成分と併用してもよい。

- 20 該「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、ビスマス塩、キノロン系化合物等が挙げられる。このうち、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物等が好ましい。

- 25 該「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗生物質(例、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナム等)、セフェム系抗生物質(例、セフィキシム、セファクロル等)、マクロライド系抗生物質(例、エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、テトラサイクリン系抗生物質(例、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシン等)、アミノグリコシド系抗生物質(例、ゲンタマイシン、アミカ

シン等)、イミペネム等が挙げられる。中でも、ペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質等が好ましい。

該「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール、ミコナゾール等が挙げられる。

- 5 該「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスケエン酸塩等が挙げられる。

該「キノロン系化合物」としては、例えば、オフロキサシン、シプロキサシン等が挙げられる。

- とりわけ、ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の化合物(I)またはその塩と、ペニシリン系抗生物質(例、アモキシシリン等)およびエリスロマイシン系抗生物質(例、クラリスロマイシン等)との併用療法が好ましい。
- 10

- 該「他の活性成分」と本発明の化合物(I)またはその塩とを自体公知の方法に従って混合し、ひとつの医薬組成物(例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤等)中に製剤化して併用してもよく、それぞれを別々に製剤化し、同一対象に対して同時にまたは時間差を置いて投与してもよい。
- 15

#### 実施例

以下に、参考例および実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

- 20 以下の参考例、実施例において、室温は、約15～30℃を意味する。

$^1\text{H-NMR}$ は、Varian Gemini-200またはMercury-300を用いて測定し、 $\text{CDCl}_3$ を溶媒として用い、内部標準のテトラメチルシランからのケミカルシフト $\delta$  (ppm)を示した。

- 旋光度 $[\alpha]_D$ は、DIP-370 Digital polarimeter (日本分光(JASCO)製)を用い、20℃で測定した。
- 25

エナンチオマー過剰率(%ee)は、以下の条件の光学活性カラムを用いる高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

高速液体クロマトグラフィー条件(A) ;

カラム : CHIRALCEL OD (ダイセル工業(株)製)

移動層：ヘキサン／エタノール＝90／10

流速：1.0 mL/min

検出：UV 285 nm

その他の本明細書中の記号は以下の意味を示す。

5 s：シングレット

d：ダブルット

t：トリプレット

q：クアルテット

m：マルチプレット

10 bs：ブロードシングレット

J：結合定数

#### 参考例 1

(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール

- 15 窒素気流下、2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]チオ]-1H-ベンズイミダゾール (4.5 kg, 12.7 mol, 水分 1.89 g を含む)、トルエン (22 L)、水 (25 g, 1.39 mol, 全水分量として 1.49 mol) および (+)-酒石酸ジエチル (0.958 L, 5.60 mol) を混合した。窒素気流下、
- 20 50～60℃で混合物にチタニウム (IV) イソプロポキシド (0.747 L, 2.53 mol) を添加し、同温度で 30 分間攪拌した。窒素気流下、室温で、得られた混合液にジイソプロピルエチルアミン (0.733 L, 4.44 mol) を加えた後、-5～5℃でクメンヒドロペルオキシド (6.88 L, 含量 82%, 37.5 mol) を加え、-5～5℃で 1.5 時間攪拌し、反応液を
- 25 得た。同反応液に、窒素気流下、30%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (17 L) を加え、残存するクメンヒドロペルオキシドを分解した。分液し、得られた有機層に、水 (4.5 L)、ヘプタン (13.5 L)、t-ブチルメチルエーテル (18 L) およびヘプタン (27 L) を順次加え、攪拌下、晶出させた。結晶を分離し、t-ブチルメチルエーテル-トルエン (t-ブチルメチルエーテ

- ル：トルエン＝４：１）（４Ｌ）で洗浄した。攪拌下、同湿結晶のアセトン（２０Ｌ）懸濁液を、アセトン（７Ｌ）および水（３４Ｌ）の混液中に滴下し、ついで水（４７Ｌ）を加えた。析出結晶を分離し、アセトン－水（アセトン：水＝１：３）（４Ｌ）および水（１２Ｌ）で洗浄した。同湿結晶を酢酸エチル（４
- ５ ５Ｌ）および水（３Ｌ）に溶解後、分液した。有機層中の微量不溶物をろ去、ついでトリエチルアミン（０．２Ｌ）を添加した後、減圧下で液量が約７Ｌになるまで濃縮した。濃縮液にメタノール（２．３Ｌ）、約５０℃の約１２．５％アンモニア水（２３Ｌ）および約５０℃のｎ－ブチルメチルエーテル（２２Ｌ）を加え、分液した。有機層に約１２．５％アンモニア水（１１Ｌ）を加え、分
- 10 液した（本操作をもう一回繰り返した）。水層を合わせ、酢酸エチル（２２Ｌ）を加え、冷却下で、酢酸を滴下し、pHを約８に調整した。分液し、水層を酢酸エチル（１１Ｌ）で抽出した。有機層を合わせ、約２０％食塩水（１１Ｌ）で洗浄した。トリエチルアミン（０．２Ｌ）添加後、有機層を減圧濃縮した。濃縮物にアセトン（５Ｌ）を加え、減圧濃縮した。濃縮物をアセトン（９Ｌ）
- 15 に溶解させ、同液をアセトン（４．５Ｌ）および水（２２．５Ｌ）混合液へ滴下し、ついで得られた混合液に水（１８Ｌ）を滴下した。析出結晶を分離し、冷アセトン－水（アセトン：水＝１：３）（３Ｌ）、水（１２Ｌ）で順次洗浄した。同湿結晶を酢酸エチル（３２Ｌ）に溶解した。分離した水層を分液操作により分離し、得られた有機層を、液量が約１４Ｌになるまで減圧濃縮した。
- 20 残留液に酢酸エチル（３６Ｌ）および活性炭（２７０ｇ）を加え、攪拌した後、活性炭をろ過により除去した。ろ液を、液量が約１４Ｌになるまで減圧濃縮した。約４０℃でヘプタン（９０Ｌ）を残留液物に滴下した。同温度で約３０分間攪拌後、結晶を分離し、約４０℃の酢酸エチル－ヘプタン（酢酸エチル：ヘプタン＝１：８，６Ｌ）で洗浄した。乾燥し、標題化合物（３．４ｋｇ）を得
- 25 た。該化合物のエナンチオマー過剰率は、１００％eeであった。

## 参考例 2

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール

- 2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (3.69 g)、ジクロロメタン (50 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) の混合物に、室温で37%ホルムアルデヒド溶液 (3.75 mL) を水 (6.25 mL) で希釈した溶液を加えた。この混合物を室温で8分間激しく攪拌した後、ジクロロメタン層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮することにより標題化合物 3.99 g をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.34 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 5.76 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.29-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ) .

### 参考例3

- 15 [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール

- (R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (1.0 g) のジクロロメタン溶液 (10 mL) に4-ジメチルアミノピリジン (33 mg) と37%ホルマリン水溶液 (1.5 mL) を水 (2 mL) で希釈した溶液を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタン-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をジクロロメタン-イソプロピルエーテルから結晶化し、標題化合物を  
25 淡褐色固体 (0.75 g) として得た。

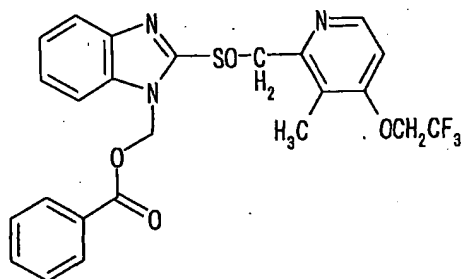
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.40 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 4.98 (2H, s), 5.75 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.12 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 7.59 (1H, dd,



$J = 1.2, 7.8 \text{ Hz}$ ),  $7.74 (1\text{H}, \text{dd}, J = 1.0, 7.6 \text{ Hz})$ ,  
 $8.10 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.8 \text{ Hz})$

#### 実施例 1

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 5 -ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 ル]メチル ベンゾエート



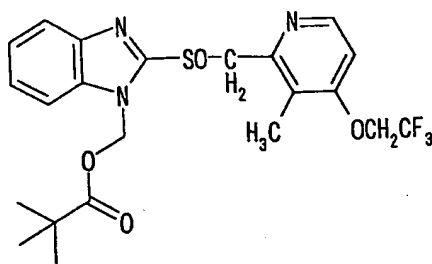
[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 ル]メタノール (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷  
 10 下、トリエチルアミン (1.4 mL) と塩化ベンゾイル (0.7 mL) を加え  
 た。氷冷下、4.5時間攪拌した。酢酸エチル (60 mL) を加え、水 (30  
 mL)、飽和食塩水 (15 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。  
 減圧濃縮後、残留物にジエチルエーテル (30 mL) を加えて固化させ、濾取  
 し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧乾燥することにより、標題化合物 1.  
 15 13 g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $2.29 (3\text{H}, \text{s})$ ,  $4.37 (2\text{H}, \text{q}, J = 7.8 \text{ Hz})$ ,  $5.03 (1\text{H}, \text{d}, J = 13.8 \text{ Hz})$ ,  $5.11 (1\text{H}, \text{d}, J = 13.8 \text{ Hz})$ ,  $6.63 (1\text{H}, \text{d}, J = 5.7 \text{ Hz})$ ,  $6.76$   
 (2H, s),  $7.33-7.50 (4\text{H}, \text{m})$ ,  $7.58 (1\text{H}, \text{m})$ ,  $7.$   
 20  $73-7.85 (2\text{H}, \text{m})$ ,  $8.03-8.10 (2\text{H}, \text{m})$ ,  $8.28 (1$   
 $\text{H}, \text{d}, J = 5.7 \text{ Hz})$

#### 実施例 2

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ

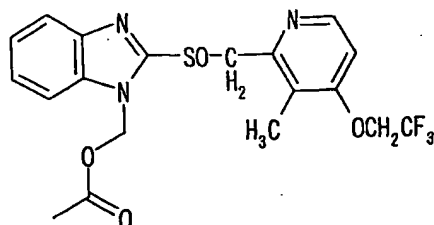
ル] メチル トリメチルアセテート



[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 ル] メタノール (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) に氷冷  
 5 下、トリエチルアミン (1.4 mL) とトリメチルアセチルクロリド (0.9  
 24 mL) を加えた。氷冷下、2.5時間攪拌した。酢酸エチル (60 mL)  
 を加え、水 (30 mL)、重曹水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗  
 浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物にジエチルエー  
 テルとジイソプロピルエーテルの混合溶液を加えて固化させ、濾取した。減圧  
 10 乾燥して得られた固体 1.06 g を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗  
 い、減圧乾燥することにより、標題化合物 0.432 g を無色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.18 (9H, s), 2.30 (3H, s),  
 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.99 (1H, d, J=13.7  
 Hz), 5.07 (1H, d, J=13.7 Hz), 6.48 (1H, d, J  
 15 =11.3 Hz), 6.55 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.65 (1  
 H, d, J=5.7 Hz), 7.32-7.48 (2H, m), 7.62 (1  
 H, m), 7.82 (1H, m), 8.29 (1H, d, J=5.7 Hz)

### 実施例 3

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル] メチル] スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 20 ル] メチル アセテート

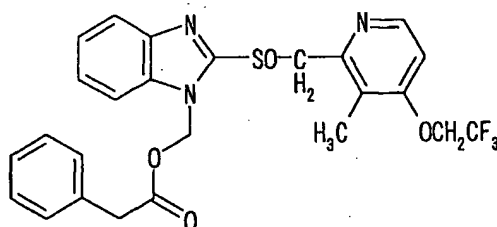


[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 ル]メタノール (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に氷冷  
 下、トリエチルアミン (1.4 mL) と塩化アセチル (0.354 mL) を加  
 えた。氷冷下、2.5時間攪拌した。酢酸エチル (60 mL) を加え、水 (3  
 0 mL)、飽和食塩水 (10 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し  
 た。減圧濃縮後、残留物にジエチルエーテル (30 mL) を加えて固化させ、  
 濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。減圧乾燥することにより、標題化合物  
 1.46 g を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s),  
 4.39 (2H, q, J=8.0 Hz), 4.96 (1H, d, J=13.8  
 Hz), 5.07 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.51 (2H, s),  
 6.65 (1H, d, J=5.6 Hz)、7.33-7.48 (2H, m),  
 7.64 (1H, m)、7.82 (1H, m)、8.29 (1H, d, J=5.  
 6 Hz)

#### 実施例 4

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 -ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 ル]メチル フェニルアセテート



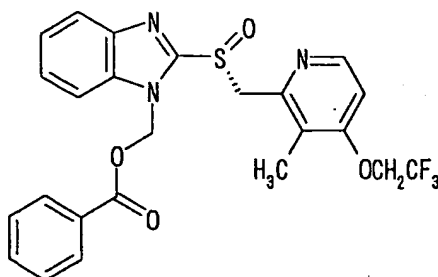
[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール(1.99g)のテトラヒドロフラン溶液(40mL)に氷冷下、トリエチルアミン(1.4mL)とフェニルアセチルクロリド(0.8mL)を加えた。氷冷下、9時間攪拌した。酢酸エチル(60mL)を加え、水(30mL)、重曹水(30mL)、飽和食塩水(30mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマト(酢酸エチル：ヘキサン=1：1続いて酢酸エチルで溶出)で精製した。得られた固体をジエチルエーテルで洗い、減圧乾燥することにより、標題化合物

1.28gを無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.28 (3H, s), 3.68 (2H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 4.90 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.00 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 6.56 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.15-7.30 (5H, m), 7.31-7.44 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.26 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )

#### 実施例5

(R)-[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル ベンゾエート



(R)-2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole (3.69 g)、酢酸エチル (50 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (0.12 g) の混合物に、室温で37%ホルムアルデヒド溶液 (3.76 mL) を加えた。この混合物を室温で1時間激しく攪拌した後、反応液を水 (10 mL) で洗淨し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭処理し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた残留物をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン (1.5 mL) と塩化ベンゾイル (1.27 mL) を加えた。氷冷下、1時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (30 mL)、重曹水 (30 mL)、飽和食塩水 (15 mL) で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭処理後、ろ過し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルクロマト (酢酸エチル：ヘキサン=1：1続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサンより再結晶した。さらに、テトラヒドロフラン-ジエチルエーテルより再結晶することにより、標題化合物1.60 g を無色固体として得た。

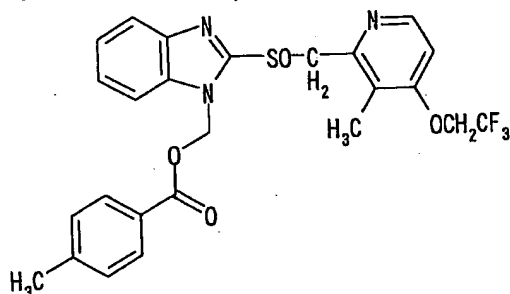
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.30 (3H, s), 4.37 (2H, q,  $J=7.9\text{ Hz}$ ), 5.03 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 5.10 (1H, d,  $J=14.2\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.76 (2H, s), 7.34-7.49 (4H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.74-7.86 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 8.28 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ )

$[\alpha]_D = +105.3^\circ$  ( $c=1.002\%$  in  $\text{CHCl}_3$ )

#### 実施例6

[2-[[[3-methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl]methyl]sulfinyl]-1H-benzimidazole]

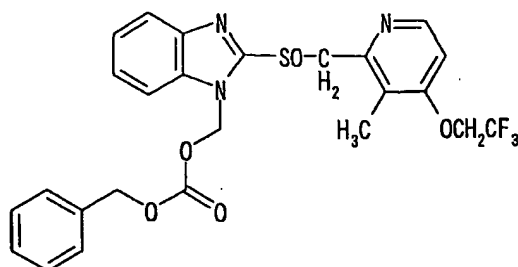
ーピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イル] メチル 4-メチルベンゾエート



- [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
 ーピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
 5 ル] メタノール (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) に氷冷  
 下、トリエチルアミン (1.4 mL) と4-メチルベンゾイルクロリド (0.  
 8 mL) を加えた。氷冷下、3時間攪拌した。酢酸エチル (60 mL) を加え、  
 水 (30 mL)、重曹水 (30 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた固体をジエチルエーテ  
 10 ルで洗い、減圧乾燥した。さらに、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗  
 浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物 1.04 g を無色固体として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2.29 (3H, s), 2.39 (3H, s),  
 4.37 (2H, q, J=7.8 Hz), 5.01 (1H, d, J=13.6  
 Hz), 5.10 (1H, d, J=13.6 Hz), 6.63 (1H, d, J  
 15 =5.7 Hz), 6.74 (2H, s), 7.21 (2H, d, J=8.0 H  
 z), 7.33-7.48 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=7.0 H  
 z), 7.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (2H, d, J=8.  
 0 Hz), 8.29 (1H, d, J=5.7 Hz)

#### 実施例7

- 20 ベンジル [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエト  
 キシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾー  
 ル-1-イル] メチル カーボネート



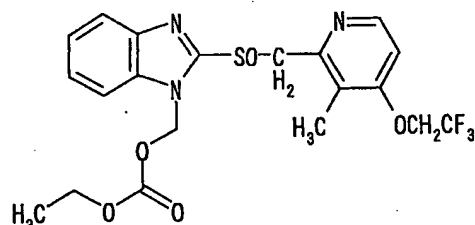
[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.4 mL) とクロロギ酸ベンジル (0.86 mL) を加えた。

- 5 室温で3時間攪拌した。クロロギ酸ベンジル (0.60 mL) を追加し、室温で14.5時間攪拌した。酢酸エチル (150 mL) を加え、水 (100 mL)、飽和食塩水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物 2.37 g を無色固体として得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.25 (3H, s), 4.35 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.06 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.49 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 7.34 (5H, s), 7.34-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.28 (1H, d,  $J=5.7\text{ Hz}$ )
- 15

#### 実施例 8

- エチル [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート
- 20



[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル トリメチルアセテート (1.99 g) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.4 mL) とクロロ炭酸エチル (0.60 mL) を加えた。

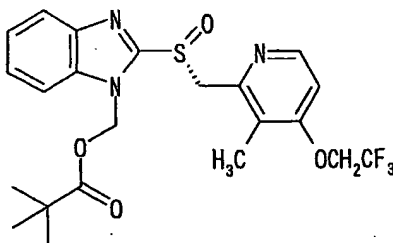
- 5 室温で1時間攪拌した。クロロ炭酸エチル (0.40 mL) を追加し、室温で16時間攪拌した。酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (60 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (30 mL) で抽出し、酢酸エチル層を合わせて、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルクロマト (酢酸エチル：ヘキサン=1：3-1：2で溶出)
- 10 で精製した。得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、減圧乾燥することにより、標題化合物 1.01 g を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.29 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 4.23 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 5.08 (1H, d,  $J=13.7\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 7.33-7.48 (2H, m), 7.68 (1H, m), 7.82 (1H, m), 8.31 (1H, d,  $J=5.5\text{ Hz}$ )

#### 実施例9

- 20 [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル トリメチルアセテート



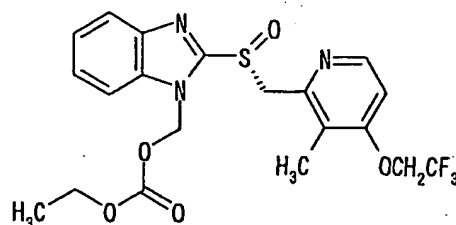


(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(1.5 g)のジクロロメタン溶液(15 mL)に4-ジメチルアミノピリジン(49.6 mg)と37%ホルマリン水溶液(1.5 mL)を水(1.5 mL)で希釈した溶液を加え、室温で5分間攪拌した。反応液をジクロロメタン-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶かし、塩化ピバロイル(0.6 mL)とトリエチルアミン(0.68 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：ヘキサン=2：1で溶出)で精製し、精製物を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化して、標題化合物を無色固体(0.32 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.18 (9H, s), 2.31 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.98 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=11.2\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.80-7.90 (1H, m), 8.29 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ )

#### 実施例10

エチル [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート

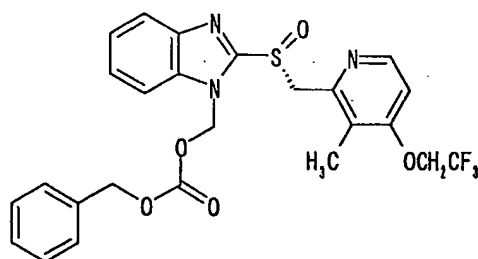


参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) のジクロロメタン溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.13 mL) とクロロギ酸エチル (0.669 mL) を氷冷下に加え1時間攪拌した。反応液をジクロロメタン-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無色固体 (1.0 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.29 (3H, t,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 2.29 (3H, s), 4.23 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=1.4, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ )

#### 実施例11

ベンジル [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート

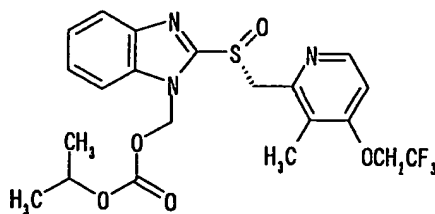


参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とクロロギ酸ベンジル (0.999 mL) を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を  
5 無色固体 (1.08 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.25 (3H, s), 4.35 (2H, q,  $J=8.2\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.05 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 6.48 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (7H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=1.4, 7.4\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, dd,  $J=2.0, 7.0\text{ Hz}$ ), 8.27 (1H, d,  $J=5.8\text{ Hz}$ )  
10

#### 実施例12

イソプロピル [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート  
15



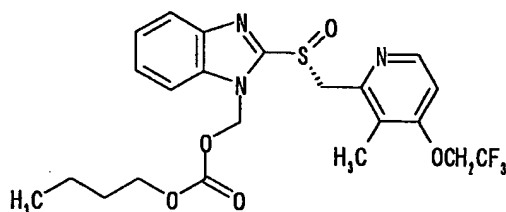
参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とクロロギ酸イソプロ

ビル (0.858 mg) を用い、実施例 10 と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体 (0.75 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.20–1.40 (6H, m), 2.28 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 4.80–5.00 (1H, m), 4.97 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=13.6\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.60 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.30–7.50 (2H, m), 7.68 (1H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.4, 6.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ )

### 実施例 13

ブチル [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート



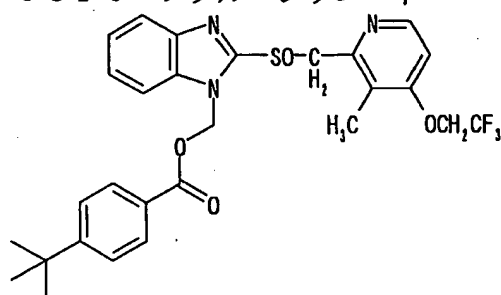
参考例 3 で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とクロロギ酸ブチル (0.894 mL) を用い、実施例 10 と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体 (1.37 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.90 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.20–1.50 (2H, m), 1.55–1.75 (2H, m), 2.29 (3H, s), 4.17 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.6

4 (1H, d,  $J=11.4$  Hz), 6.65 (1H, d,  $J=5.6$  Hz),  
 7.30–7.50 (2H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=2.0, 7.0$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J=1.4, 7.0$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J=5.6$  Hz)

#### 5 実施例 14

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル 4-tert-ブチルベンゾエート



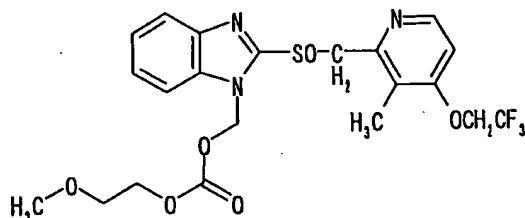
参考例 2 で得た [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ  
 10 エトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ  
 ザール-1-イル]メタノール (0.5 g) のテトラヒドロフラン溶液 (10  
 mL) にトリエチルアミン (0.348 mL) と 4-tert-ブチルベンゾ  
 イルクロリド (271 mg) を氷冷下に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を  
 酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム  
 15 で乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無  
 色固体 (0.282 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.30 (9H, s), 2.29 (3H, s),  
 4.37 (2H, q,  $J=8.0$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 5.09 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 6.63 (1H, d,  $J$   
 20 =5.4 Hz), 6.75 (2H, s), 7.30–7.50 (4H, m),  
 7.70–7.90 (2H, m), 7.98 (2H, d,  $J=8.4$  Hz),  
 8.29 (1H, d,  $J=5.4$  Hz)

#### 実施例 15

2-メトキシエチル [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフ

ルオロエトキシ) - 2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズ  
イミダゾール-1-イル] メチル カーボネート

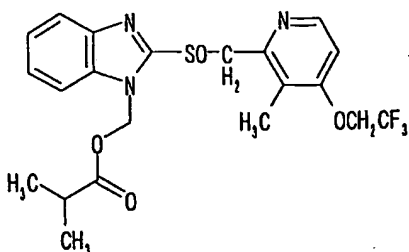


参考例2で得た [2- [[ [3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロ  
エトキシ) - 2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダ  
5 ゾール-1-イル] メタノール (1. 0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (1 0  
mL) に氷冷下、トリエチルアミン (0. 5 3 3 mL) とクロロギ酸2-メト  
キシエチル (0. 3 4 6 mL) を加え、0℃で1時間攪拌した。反応液を酢酸  
エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾  
燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無色固  
10 体 (0. 2 0 g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 2. 2 8 (3 H, s) , 3. 3 4 (3 H, s) ,  
3. 5 8 (2 H, t, J=4. 8 Hz) , 4. 3 1 (2 H, t, J=4. 8 Hz)  
z) , 4. 3 8 (2 H, q, J=7. 0 Hz) , 4. 9 4 (1 H, d, J=1  
3. 8 Hz) , 5. 0 6 (1 H, d, J=13. 8 Hz) , 6. 4 9 (1 H,  
15 d, J=11. 4 Hz) , 6. 6 3 (1 H, d, J=11. 4 Hz) , 6. 6  
4 (1 H, d, J=5. 8 Hz) , 7. 3 0-7. 5 0 (2 H, m) , 7. 6  
6 (1 H, dd, J=1. 4, 7. 4 Hz) , 7. 8 2 (1 H, dd, J=1.  
4, 7. 4 Hz) , 8. 3 0 (1 H, d, J=5. 8 Hz)

#### 実施例 16

20 [2- [[ [3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - 2  
-ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1H-ベンズイミダゾール-1-イ  
ル] メチル イソブチレート

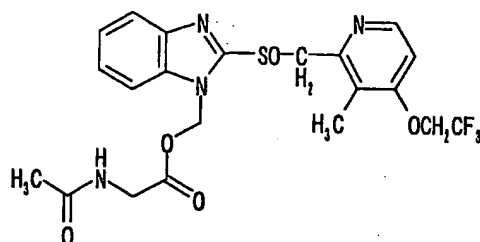


参考例 2 で得た [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) のジクロロメタン溶液 (15 mL) にトリエチルアミン (1.13 mL) とイソブチリルクロリド (0.73 mL) を氷冷下に加え、0℃で 1.5 時間攪拌した。反応液をジクロロメタン-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した後、精製物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無色固体 (0.90 g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.10-1.20 (6H, m), 2.30 (3H, s), 2.50-2.70 (1H, m), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.98 (1H, d, J=13.6 Hz), 5.07 (1H, d, J=13.6 Hz), 6.52 (2H, s), 6.65 (1H, d, J=6.0 Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=2.2, 7.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 7.0 Hz), 8.28 (1H, d, J=6.0 Hz)

#### 実施例 17

[2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル (アセチルアミノ) アセテート



N-アセチルグリシン (1.89 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (15 mL) にN, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (1.67 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を氷冷下参考例2で得た

5 [2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とトリエチルアミン (1.88 mL) のジクロロメタン溶液 (15 mL) に加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無色固体 (1.

10 50 g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.99 (3H, s), 2.33 (3H, s), 4.00-4.25 (2H, m), 4.39 (2H, q, J=7.8 Hz), 5.02 (2H, s), 6.30-6.40 (1H, bs), 6.51 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.59 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.6

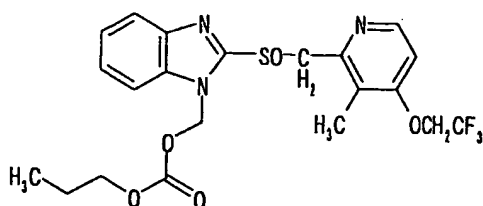
15 4 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.6, 6.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=5.4 Hz)

#### 実施例18

[2-[[[3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル プロピル カーボネート

20



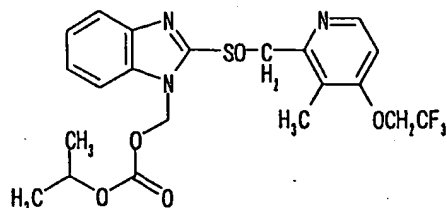


参考例2で得た [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ  
エトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ  
ゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) のジクロロメタン溶液 (15 mL)  
に氷冷下、トリエチルアミン (1.13 mL) とクロロギ酸プロピル (0.  
5 787 mL) を加え、0℃で1.5時間攪拌した。反応液をジクロロメタン-  
水で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減  
圧濃縮した。残留物を酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を無色固体 (1.  
10 g) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.92 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.5  
10 5-1.80 (2H, m), 2.29 (3H, s), 4.13 (2H, t, J  
=6.6 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.93 (1H,  
d, J=13.8 Hz), 5.08 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.4  
8 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.61 (1H, d, J=11.0 Hz),  
6.63 (1H, d, J=5.8 Hz), 7.30-7.50 (2H, m),  
15 7.68 (1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 7.82 (1H, dd,  
J=1.8, 8.4 Hz), 8.31 (1H, d, J=5.8 Hz)

#### 実施例19

イソプロピル [2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ  
エトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダ  
20 ザール-1-イル]メチル カーボネート



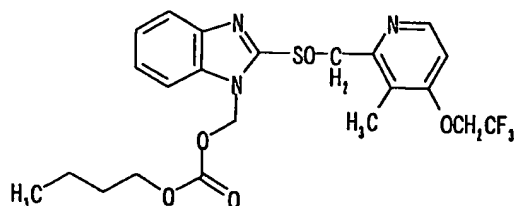
参考例2で得た [2- [[ [3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロ  
エトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダ  
ゾール-1-イル] メタノール (1.0 g) とクロロギ酸イソプロピル (0.  
47 g) を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体 (0.

5 50 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.20-1.35 (6H, m), 2.28 (3  
H, s), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.80-5.00 (1  
H, m), 4.93 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.08 (1H, d,  
 $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.48 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 6.60 (1  
10 H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.  
30-7.50 (2H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=1.8, 7.0\text{ Hz}$ ),  
7.82 (1H, dd,  $J=1.4, 6.6\text{ Hz}$ ), 8.32 (1H,  
d,  $J=5.4\text{ Hz}$ )

#### 実施例20

15 プチル [2- [[ [3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール  
-1-イル] メチル カルボネート



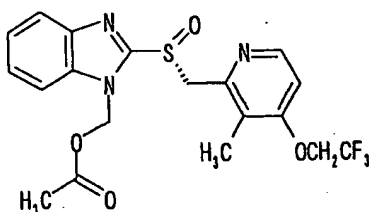
2- [[ [3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-  
ピリジニル] メチル] スルフィニル] -1H-ベンズイミダゾール (739 m

g)、ジクロロメタン (10 mL)、4-ジメチルアミノピリジン (24 mg) の混合物に、室温で37%ホルムアルデヒド溶液 (0.745 mL) を加えた。この混合物を室温で30分間激しく攪拌した後、水 (5 mL) を加え、ジクロロメタン層を分取し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、氷冷下、トリエチルアミン (0.558 mL) とクロロギ酸ブチル (0.382 mL) を加えた。氷冷下、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル (50 mL) を加え、重曹水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をメタノール (50 mL) に溶解させ、重曹水 (1 mL) を加え、0.5時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮後、酢酸エチル (50 mL) を加え、水 (30 mL) で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマト (酢酸エチル：ヘキサン=1：1 続いて酢酸エチルで溶出) で精製した。得られた固体を酢酸エチルとジイソプロピルエーテルの混合溶液で洗い、減圧乾燥することにより、標題化合物 421 mg を無色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.28-1.42 (2H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 2.29 (3H, s), 4.17 (2H, t, J=6.8 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.93 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.08 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.49 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.61 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.34-7.48 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.80-7.85 (1H, m), 8.31 (1H, d, J=5.9 Hz).

#### 実施例 21

[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル アセテート

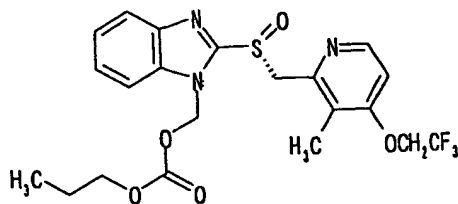


参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール(2.16 g)とアセチルクロリド(0.498 mL)を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体(0.87 g)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.13 (3H, s), 2.31 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 4.96 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.51 (2H, s), 6.65 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dd,  $J=1.4, 6.6\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=2.2, 7.0\text{ Hz}$ ), 8.29 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

#### 実施例22

プロピル [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート



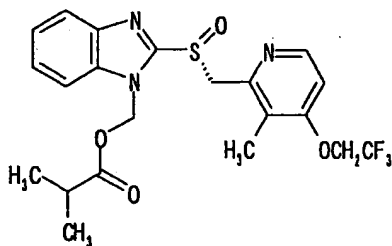
参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール(2.16 g)とクロロギ酸プロピル(0.787 mL)を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を

無色固体 (0.89 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 0.92 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 1.50–1.80 (2H, m), 2.29 (3H, s), 4.12 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 4.38 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 4.93 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 5.09 (1H, d,  $J=14.0\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.61 (1H, d,  $J=11.4\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.30–7.50 (2H, m), 7.68 (1H, dd,  $J=1.4, 8.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.6, 6.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

#### 10 実施例23

[(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル イソブチレート



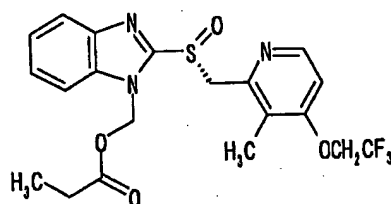
参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とイソブチリルクロリド (0.731 mL) を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体 (0.87 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.10–1.20 (6H, m), 2.31 (3H, s), 2.50–2.70 (1H, m), 4.38 (2H, q,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 4.99 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 5.06 (1H, d,  $J=14.1\text{ Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.30–7.50 (2H, m), 7.63 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.

8.2 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.29 (1H, d, J=5.4 Hz).

#### 実施例 24

〔(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル プロピレート

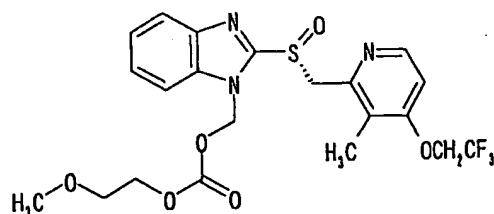


参考例3で得た〔(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とプロパノイルクロリド (0.608 mL) を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標題化合物を無色固体 (0.89 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.13 (3H, t, J=7.5 Hz), 2.31 (3H, s), 2.39 (2H, q, J=7.5 Hz), 4.38 (2H, q, J=7.8 Hz), 4.97 (1H, d, J=13.8 Hz), 5.06 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.50 (1H, d, J=11.4 Hz), 6.54 (1H, d, J=11.4 Hz), 6.64 (1H, d, J=5.7 Hz), 7.30-7.50 (2H, m), 7.65 (1H, dt, J=1.2, 8.7 Hz), 7.81 (1H, dt, J=1.0, 7.8 Hz), 8.28 (1H, d, J=5.7 Hz).

#### 実施例 25

2-メトキシエチル 〔(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メチル カーボネート



参考例3で得た [(R)-2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]メタノール (2.16 g) とクロロギ酸2-メトキシエチル (0.970 mL) を用い、実施例10と同様の操作を行ない、標  
 5 題化合物を無色固体 (1.00 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2.28 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 4.29-4.35 (2H, m), 4.38 (2H, q,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 4.95 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 5.06 (1H, d,  $J=13.8\text{ Hz}$ ), 6.49 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=11.1\text{ Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 7.30-7.50 (2H, m), 7.66 (1H, dd,  $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.5, 7.5\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

#### 〔実験例1〕

#### 15 人工胃液中での安定性試験

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール (ランソプラゾール)、実施例1、2、18の化合物 (約1~2 mg) を、それぞれアセトニトリル1 mLに溶解し、各溶液の0.2 mLにアセトニトリル1 mL及び人  
 20 工胃液 (塩化ナトリウム2.0 gを塩酸7.0 mL及び水を加えることによって溶かし、1000 mLとして調製したpHが約1.2の溶液) 3 mLを加えて37°Cで保存した時の各化合物の安定性を調べた。アセトニトリルと人工胃液の添加直後並びに4、8、12、16および20時間後にサンプリングして下記のHPLC分析条件で分析し、化合物の分解を擬一次反応と仮定したとき

の半減期を算出した。結果を表1に示した。

HPLC分析条件

検出波長： UV285nm

カラム： YMC Pro C18 75mm×4.6mm I.D.

- 5 移動相： 移動相A (0.01mol/L酢酸アンモニウム水溶液) と移動相B (アセトニトリル) の割合を以下のように時間で変化させた。

添加直後から10分 移動相A/移動相B=60/40→10/90

10分から15分 移動相A/移動相B=10/90

15.1分から20分 移動相A/移動相B=60/40

- 10 流速： 1.0mL/分

カラム温度： 25℃

注入量： 10μL

表1 人工胃液中での化合物の安定性

化合物	半減期(時間)
ランソプラゾール	<0.03
実施例1の化合物	4.8
実施例2の化合物	13.8
実施例18の化合物	6.4

15

ランソプラゾールの半減期が0.03時間未満であり、人工胃液中で速やかに分解するのに対し、実施例1、2、18の化合物はいずれも半減期が4時間以上であり、酸に対して安定である。したがって、本発明の化合物を経口投与する場合に腸溶製剤にする必要がないことは明らかである。

- 20 〔実験例2〕

肝臓S9及び小腸S9を用いたランソプラゾールへの変換実験

表2に記載の各種S9を終濃度1mg protein/mLとなるように50mMリン酸緩衝液(pH7.4)中に調製した。この溶液99μLに対して各化合物(実施例1、2の化合物)の1mM溶液(約20%のジメチルスル



- ホキシドを含むメタノールに各化合物をそれぞれ溶解し、10 mM溶液を調製した。これをメタノールで10倍希釈することにより1 mM溶液を調製した。)を1  $\mu$ L添加後、37℃でインキュベートした(反応)。インキュベート開始直後及び5分後にアセトニトリル100  $\mu$ Lを添加することにより反応を停止
- 5 した。停止後、遠心分離(2500 rpm×10分)し、得られた上清をHPLCに供した。このときのHPLC分析条件を以下に示した。

表2

	動物種	メ-カ-	製品	ロット
肝臓S9	IGS/SDラット(雄性)	XenoTech	R4000.S9	0010147
肝臓S9	ヒト	XenoTech	H0610.S9	063099A
小腸S9	IGS/SDラット(雄性)	XenoTech	R1000.IS9	0110077
小腸S9	ヒト	XenoTech	H0610.IS9	0110085

#### 10 HPLC分析条件

検出波長: UV280 nm

カラム: CAPCELL PAK C18 MG (4.6 mm I. D. × 75 mm)

移動相: 移動相A (0.01 mol/L酢酸アンモニウム水溶液) と移動相

- 15 B (アセトニトリル) の割合を以下のように時間で変化させた。

開始直後から7分 移動相A/移動相B = 60/40 → 10/90

7分から10分 移動相A/移動相B = 10/90

10分から15分 移動相A/移動相B = 60/40

流速: 1 mL/min

- 20 カラム温度: 40℃

注入量: 50  $\mu$ L

結果処理

ランソプラゾール(LPZ) ピーク面積につき、インキュベート開始直後の未変化体の面積を100% (吸光率未補正) としてLPZ生成率を算出した。

表3 肝臓S9及び小腸S9によるランソプラゾールへの変換

化合物	動物種	肝臓S9	小腸S9
		LPZ生成率(%)	LPZ生成率(%)
実施例1 の化合物	ラット	60.9	63.6
	ヒト	80.3	97.4
実施例2 の化合物	ラット	64.4	51.9
	ヒト	88.6	100.0

- 表3から、本発明化合物をラット及びヒトの肝臓S9及び小腸S9で処理することにより速やかにランソプラゾールに変換されていることから、本発明の化合物はランソプラゾールのプロドラッグとして機能することが示唆される。

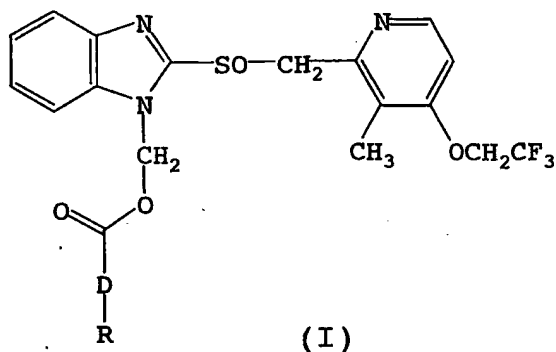
#### 産業上の利用可能性

- 本発明の化合物は、生体内でプロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾールに変換されて、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を示し、また毒性は低いため、医薬品として有用である。しかも、酸に安定なので、腸溶製剤にする必要がなく、腸溶製剤化の費用を削減し、また、錠剤が小さくなることにより嚥下力の弱い病人、特に老人や小人に服用しやすくなる。しかも、腸溶製剤よりも吸収が速いので、胃酸分泌抑制作用が速く発現し、また生体内で徐々に従来公知のプロトンポンプ阻害薬に変換されるので持続性があり、抗潰瘍剤等として有用である。

本出願は日本で出願された特願2000-316864を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含するものである。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(I)



〔式中、Dは酸素原子又は結合手を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕

で表わされるベンズイミダゾール化合物またはその塩。

2. Rが、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基又は  $C_{2-6}$ アルキニル基であるか、あるいは
- (i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は  $C_{6-14}$ アリール基である、請求の範囲1. 記載の化合物またはその塩。

3. Rが、(i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換されていてもよい  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v)  $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi)  $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)アシルアミノ基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか、あるいは
- (i)  $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)ハロゲンで置換され

ていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基、(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基および(vii)ハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基からなる群より選ばれる置換基を有していてもよい、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は $C_{6-14}$ アリール基である、請求の範囲1。記載の化合物またはその塩。

4. Dが結合手であり、かつRが置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアリール基である、請求の範囲1。記載の化合物またはその塩。

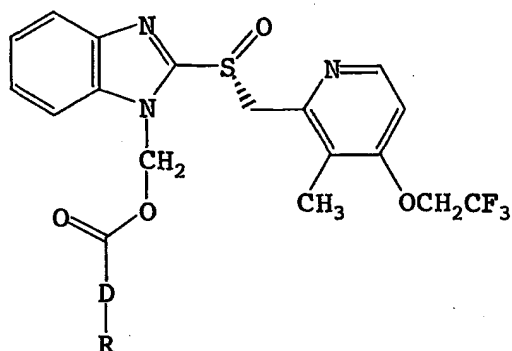
5. Rが(1)(i) $C_{6-14}$ アリール基、(ii)水酸基、(iii)ハロゲン、(iv)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(v) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基および(vi) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、または(2)(i)ハロゲン、(ii)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(iii) $C_{6-14}$ アリール基、(iv)水酸基、(v)1~5個のハロゲンで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(vi) $C_{7-12}$ アラルキルオキシ基および(vii) $C_{1-5}$ アルコキシカルボニル基からなる群より選ばれる1~5個の置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基である請求の範囲4。記載の化合物またはその塩。

6. Rが(1) $C_{6-14}$ アリール基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または(2) $C_{6-14}$ アリール基である請求の範囲4。記載の化合物またはその塩。

7. Rがフェニル基である請求の範囲4。記載の化合物またはその塩。

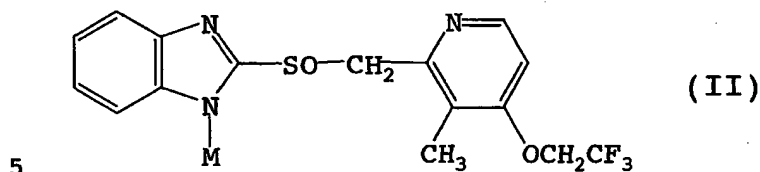
8. Rがメチル基またはtert-ブチル基である請求の範囲4。記載の化合物またはその塩。

9. 一般式



〔式中、各記号は請求の範囲1と同意義を示す。〕で表わされる(R)体である請求の範囲1. 記載の化合物またはその塩。

10. (1) 式(II)

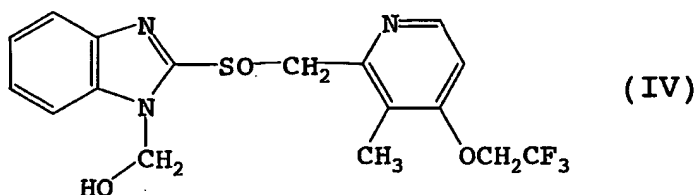


〔式中、Mは水素原子、金属陽イオンまたは第4級アンモニウムイオンを示す〕で表わされる化合物またはその塩と

式(III):  $R-D-C(=O)-O-CH_2-X$ 〔式中、Xはハロゲンを、Dは酸素原子又は結合手を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基を示す。〕

10 で表わされる化合物とを縮合させるか、

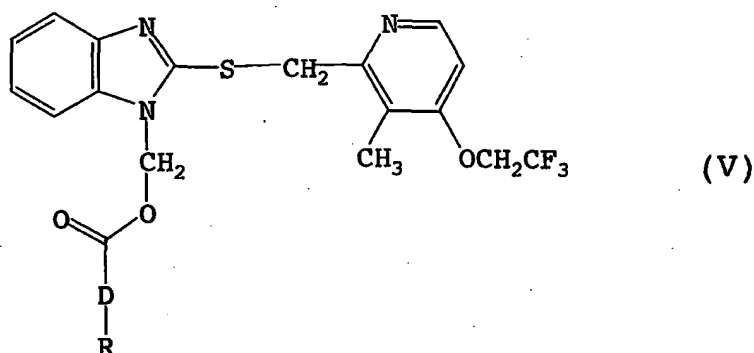
(2) 式(IV)



で表わされる化合物と式  $R-D-COOH$ 〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体とを縮合させるか、あ

15 るいは

(3) 式(V)



〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付すことを特徴とする請求の範囲 1。記載の化合物またはその塩の製造方法。

- 5    1 1. 請求の範囲 1。または 4。記載の化合物を含有してなる医薬組成物。
- 1 2. 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防・治療剤である請求の範囲 1 1。記載の医薬組成物。
- 1 3. 請求の範囲 1 2。記載の医薬組成物、及び該医薬組成物を消化性潰瘍、
- 10   胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 1 4. ヘリコバクター・ピロリ除菌剤である請求の範囲 1 1。記載の医薬組成物。
- 15   1 5. 請求の範囲 1 4。記載の医薬組成物、及び該医薬組成物をヘリコバクター・ピロリの除菌用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業パッケージ。
- 1 6. 請求の範囲 1。記載の化合物を有効成分として含有してなる、消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MAL Tリンパ腫、胃酸過多
- 20   または上部消化管出血の予防または治療剤。
- 1 7. 請求の範囲 1。記載の化合物を有効成分として含有してなるヘリコバクター・ピロリ除菌剤。
- 1 8. 請求の範囲 1。記載の化合物を投与することからなる、消化性潰瘍、

胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防または治療方法。

19. 請求の範囲1.記載の化合物を投与することからなるヘリコバクター・ピロリ除菌方法。

- 5 20. 消化性潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、NUD、胃癌、胃MALTリンパ腫、胃酸過多または上部消化管出血の予防・治療剤を製造するための請求の範囲1.記載の化合物の使用。

21. ヘリコバクター・ピロリ除菌剤を製造するための請求の範囲1.記載の化合物の使用。

10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08943

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 31/04, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 31/04, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 88/03921 A1 (AKTIEBOLAG HAESSLE), 02 June, 1988 (02.06.88), & ZA 8708263 A & IL 84504 A & AU 8783302 A & EP 279149 A2 & DD 270531 A & EP 332647 A1 & JP 2-500744 A & HU 51269 A & EP 510719 A1 & CN 87107309 A & DK 8803654 A & NO 8803229 A & FI 8902454 A & US 5215974 A	1-17, 20, 21
Y	WO 87/02668 A1 (AKTIEBOLAG HAESSLE), 07 May, 1987 (07.05.87), & EP 221041 A2 & ZA 8607716 A & DD 252375 A & AU 8665429 A & EP 233284 A1 & HU 43843 A & JP 63-501151 A & IL 80437 A & CN 86107595 A & DK 8703205 A & NO 8702686 A & FI 8702864 A & US 5021433 A & JP 7-188216 A	1-7, 20, 21
Y	EP 176308 A2 (UPJOHN CO.), 02 April, 1986 (02.04.86),	1-7, 20, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
07 December, 2001 (07.12.01)

Date of mailing of the international search report  
18 December, 2001 (18.12.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08943

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>&amp; AU 8546690 A      &amp; ZA 8506671 A &amp; JP 61-78784 A      &amp; FI 8503649 A &amp; DK 8504302 A      &amp; ES 547226 A &amp; US 4873337 A</p> <p>J.Med.Chem. (1991), 34(3), pp.1049-62</p>	1-7, 20, 21

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08943

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18,19  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The inventions as set forth in claims 18 and 19 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 31/04, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D401/12, A61K31/4439, A61P1/04, 31/04, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 88/03921 A1 (AKTIEBOLAG HAESSLE) 2. Jun. 1988 (02. 06. 88) & ZA 8708263 A & IL 84504 A & AU 8783302 A & EP 279149 A2 & DD 270531 A & EP 332647 A1 & JP 2-500744 A & HU 51269 A & EP 510719 A1 & CN 87107309 A & DK 8803654 A & NO 8803229 A & FI 8902454 A & US 5215974 A	1-17, 20, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.12.01

国際調査報告の発送日

18.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 87/02668 A1 (AKTIEBOLAG HAESSLE) 7. May. 1987 (07. 05. 87) & EP 221041 A2 & ZA 8607716 A & DD 252375 A & AU 8665429 A & EP 233284 A1 & HU 43843 A & JP 63-501151 A & IL 80437 A & CN 86107595 A & DK 8703205 A & NO 8702686 A & FI 8702864 A & US 5021433 A & JP 7-188216 A	1-7, 20, 21
Y	EP 176308 A2 (UPJOHN CO.) 2. Apr. 1986 (02. 04. 86) & AU 8546690 A & ZA 8506671 A & JP 61-78784 A & FI 8503649 A & DK 8504302 A & ES 547226 A & US 4873337 A	1-7, 20, 21
Y	J. Med. Chem. (1991) 34 (3) p. 1049-62	1-7, 20, 21

## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18, 19 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲18, 19に記載された発明は、人体の治療方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**